Aus der IV. Medizinischen Universitätsklinik Berlin
(Direktor: Professor Dr. H. Dennig).

Ueber Steigerung körperlicher Leistungsfähigkeit durch Pervitin

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Helmut Weißenstein
aus Frankfurt a. M.

Tag der Promotion: 17. 4. 1941

Rudolph Pfau, Buchdruckerei u. Verlag, Berlin NW. 7, Luisenstr. 21

M 28

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Kreuz
Referent: Prof. Dr. H. Dennig
Korreferent: Prof. Dr. Siebeck

Bei Fragen der Voraussetzungen und Bedingungen körperlicher Leistungsfähigkeit beim Gesunden und besonders die Möglichkeiten ihrer Steigerung sind reizvolle physiologische Ueberlegungen, die seit langem großes Interesse gefunden haben. Allgemein bekannt als Methode der natürlichen Leistungssteigerung ist die Wirkung des Trainings auf dem Gebiet des Sports. Hier geht es darum, durch Ausschöpfung der Leistungsreserven die Leistungsfähigkeit zu erhöhen, das Eintreten der Erschöpfung, die die Grenze der körperlichen Leistungsfähigkeit darstellt, hinauszuschieben. Leider ist die Einsicht in diese Funktionsabläufe des Organismus trotz vieler geleisteter Untersuchungen noch sehr begrenzt; der Zustand der Erschöpfung ist in seiner Ursache noch immer nicht restlos geklärt. Viele Faktoren wie Kreislauf, Atmung, Stoffwechsel, Zentralnervensystem, Psyche spielen bei seiner Entstehung eine Rolle.

Die menschliche Tendenz über die natürlichen Möglichkeiten hinaus die körperliche Leistungsfähigkeit künstlich zu steigern, griff das Problem dementsprechend auch von den verschiedenen Seiten an.

Vom Coffein und Cocain z. B. kennen wir die Verbesserung der Arbeitsleistung durch zentralen Effekt.

Die Stoffwechselseite des Problems stellten D e n n i g (3—5) und Mitarbeiter in den Vordergrund. Von der Ueberlegung ausgehend, daß die Erschöpfung nach schwerer körperlicher Arbeit durch die Vernehrung der Wasserstoffionen im Blut infolge Milchsäurebildung wesentlich bedingt sein könnte, fanden sie in zahlreichen Versuchen, daß durch Alkalizufuhr die körperliche Leistungsfähigkeit eindeutig gesteigert wird. Dieses Ergebnis konnten wir in einem Alkali-Kontrollversuch dieser Arbeit im 2. Teil unserer Hauptversuchsreihe wiederum bestätigen.

Von dem Kreislauf gehen G r o s c u r t h und B a n s i (6) aus: Sie untersuchten unter diesem Gesichtspunkt Digitalis und fanden eine Steigerung der Leistungsfähigkeit mit Hebung des subjektiven Leistungsgefühls durch Rationalisierung der Kreislaufmechanik und Verbesserung der Luftausnutzung.

Die Temmler-Werke in Berlin-Johannisthal brachten vor einiger Zeit ein neues Pharmakon heraus, das sie Pervitin nennen (1). Es handelt sich dabei um ein biogenes Aminderivat, das sich vom Adrenalin über Ephedrin ableitet. Es ist ein reduziertes Ephedrin mit einer OH-Gruppe weniger als dieses; chemisch ist es als r.-drehendes 1-Phenyl-2-methyl-amino-propan zu bezeichnen. Die ganz im Vordergrund stehende periphere Kreislaufwirkung des Adrenalins verschiebt sich durch Aenderung des Moleküls zum Ephedrin schon etwas zugunsten der zentralen Wirkung. Die ersten pharmakologischen Prüfungen des noch weiter zu Pervitin reduzierten Moleküls zeigten eine weitere erhebliche Verstärkung der zentralen Wirkung dieses biogenen Aminderivats.

Zahlreiche klinische Prüfungen des Pervitins mit interessanten Ergebnissen liegen schon vor. Es wird übereinstimmend eine zentralstimulierende Wirkung festgestellt. Oberstabsarzt R a n k e (2) berichtete z. B. über die Beseitigung des Schlafbedürfnisses, über Steigerung der Konzentrationsfähigkeit und Arbeitslust durch Pervitin und legte diesem neuen Pharmakon zum Hochreißen einer vorwiegend geistig ermüdeten Truppe, z. B. einer motorisierten Truppe nach anstrengendem Nachtmarsch eine hohe militärische Bedeutung bei. Auch wir sind bei unseren Versuchen zu ähnlichen Ergebnissen gekommen, über die wir an anderer Stelle berichten.

Darüber hinaus hatten wir stetig den Eindruck, durch Pervitin den Zustand der Erschöpfung nach schwerer körperlicher Arbeit hinausschieben zu können, d. h. also die Leistungsfähigkeit künstlich zu steigern. Einen Effekt tatsächlich wirkungsloser Mittel durch das Erlebnis der Medikation kennt jeder Arzt und nutzt ihn auch zu gegebener Zeit aus. Wer es versucht, sich über die Wirkung eines neuen Pharmakons durch klinische Versuche Klarheit zu verschaffen, erfährt bald, wie schwer es ist, über einen Eindruck der Wirkung hinaus unter Ausschaltung der suggestiven Faktoren zu einem wirklichen Beweis der Wirkung zu kommen.

Mit diesem Ziel führten wir eine zeitlang Versuche auf einem Sportplatz bei Langstreckenläufern durch. Wir gaben stets eine intramuskuläre Injektion von 1 ccm, d. h. zum Teil 0,015 g Pervitin, zum Teil 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Es handelte sich um mittelgradig trainierte Versuchspersonen zwischen 18 und 24 Jahren. Bei der Zusammenstellung der sportlichen Resultate dieser Versuche befestigte sich in uns der Eindruck einer leistungssteigernden Wirkung des Pervitins, wenn auch die Ergebnisse noch nicht eindeu-

tig und unübersichtlich waren. Dazu kommt, daß wir die Versuche zu Beginn des Frühlings 1939 ausführten, als die Versuchspersonen in diesem Jahr mit neuem Training auf einem Außensportplatz begannen, so daß also eine Ueberschneidung von künstlicher mit natürlicher Leistungssteigerung in Rechnung zu ziehen war.

Jedenfalls belebten diese hier gemachten Erfahrungen in uns weiter den Wunsch zu einem klareren Urteil zu kommen. Deshalb mußte neben dem suggestiven Faktor auch die Möglichkeit der natürlichen Leistungssteigerung durch Training ausgeschaltet werden.

Methodik.

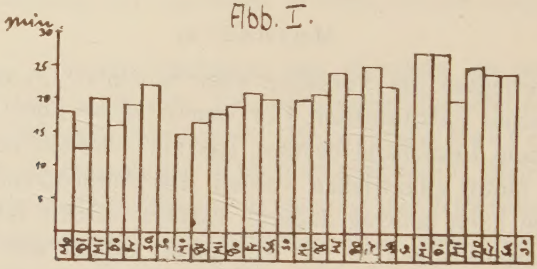
Wir verlegten die Versuche vom Sportplatz in unser arbeitsphysiologisches Laboratorium. Dort benutzten wir eine Laufmaschine, die aus einem Lederband besteht, das um 2 Rollen geführt ist, die von einem Motor angetrieben werden. Die Anforderung an die Versuchsperson kann beliebig dadurch variiert werden, daß 1. die Zahl der Bandumdrehungen in der Zeiteinheit erhöht und herabgesetzt wird, und daß 2. noch durch Hebung und Senkung der vorderen Rolle der Steigerungsgrad der Laufebene geändert wird. Die Versuchsperson hatte die Aufgabe, täglich auf dem Band bis zur Erschöpfung zu laufen, bis sie die Geschwindigkeit des Bandes nicht mehr einhalten konnte.

Die erste Vorversuchsreihe von 2 Wochen Dauer diente dem Auffinden der ungefähr möglichen Anforderung an die körperliche Leistungsfähigkeit unserer Versuchsperson. Die zu fordernde Leistung wurde auf unserer Laufmaschine festgelegt durch Steigung 33 und Bandgeschwindigkeit 4. Steigung 33 bedeutet auf unserem Laufstand, daß die vordere Rolle 12 cm höher steht als die hintere. Bandgeschwindigkeit 4 bedeutet 39 Bandumdrehungen/Min. Die Bandlänge ist 1,50 m. Diese Einstellung erwies sich bei den weiteren Versuchen als brauchbar und blieb bei der zweiten Vorversuchsreihe und bei der Hauptversuchsreihe konstant. Damit war die Leistung, die doch gleich der Wegstrecke ist, der Laufzeit proportional. Die erreichte Laufzeit der Versuchsperson war also ein Maß ihrer Leistung.

Die zweite Vorversuchsreihe von 4 Wochen Dauer ist 1. als Training vor der Hauptversuchsreihe zu betrachten, mit dem Zweck, die Möglichkeit der natürlichen Leistungssteigerung bei Prüfung des Pervitins vorher schon voll ausgenutzt zu haben. 2. soll sie den, wenn

vorhandenen, suggestiven Faktor aufdecken, indem täglich der Versuchsperson 4 wochenlang eine intramuskuläre Injektion von 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung 20 Minuten vor Versuchsbeginn gegeben wurde zur Feststellung, ob die Versuchsperson im Rahmen unserer entwickelten Methodik geeignet ist. Die Abbildung 1 zeigt, daß unsere Versuchsperson durch das tägliche Erlebnis der Injektion nicht wesentlich beeinflußt wurde, indem es bei ihr zu einer natürlichen allmählichen Steigerung der Leistung durch Training von 13 Minuten Laufzeit auf ungefähr 25 Minuten kam, und dann diese Leistung mit physiologischen Schwankungen gehalten wurde.

Abb. I.



Tab. I.

Tag	Laufzeit	P Parvitin K phys. Nacl	%
So			
Mo	38 47	P	
Mi	31 05	K	100 %
Do	47 17	P	152
Di	21 22	K	100
Mi	47 25	P	224
Fr	26 35	K	100
Sa	43 40	P	163
Mi	34 45	K	100
Do	52 02	P	
Fr	29 09	K	100
Sa	45 02	P	155
So			
Mo	61 24	P	
Di	29 02	K	100
Mi	53 04	P	183
So	33 24	K	100
Mo	79 39	P	242

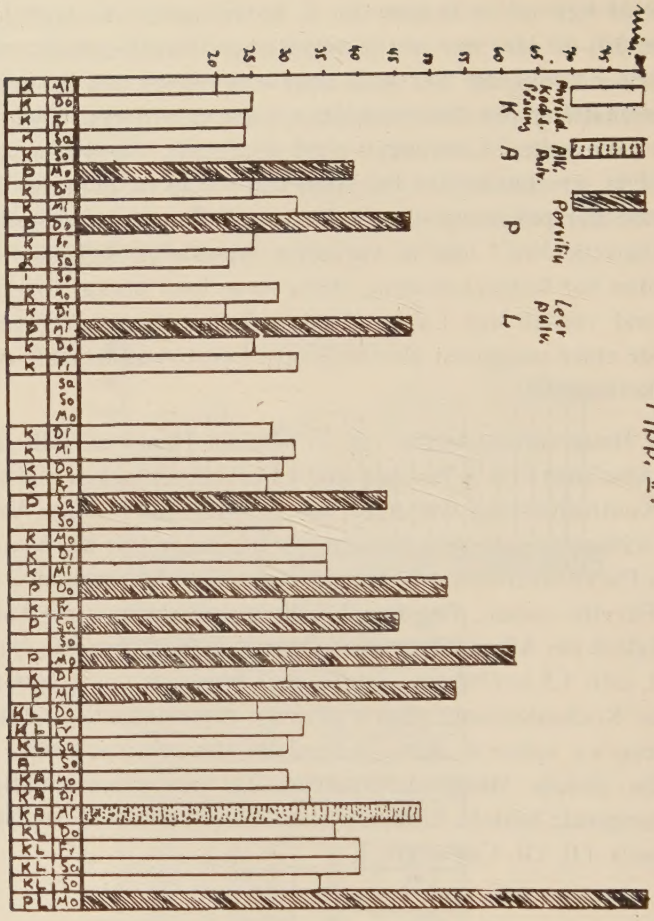
2940

Die gesunde Versuchsperson H. W. (23 Jahre alt, 1,72 m groß. Gewicht 61 kg) lief im Beginn der 2. Vorversuchsreihe täglich in der Zeit von 10—12 Uhr nur mit sonntäglicher Unterbrechung. Sie war bis zur Beendigung der Versuche über Pharmakon und Fragestellung zur Ausschaltung der Autosuggestion nicht informiert. Ebenso wurden ihr die erzielten Leistungen nicht mitgeteilt. Sie bekam lediglich täglich ihre intramuskuläre Injektion von 1 ccm (d. h. in der Vorversuchsreihe nur physiologische NaCl, in der Hauptversuchsreihe auch physiologische NaCl und in variierten Abständen 0,015 g Pervitin) 20 Minuten vor Versuchsbeginn, führte ihren Lauf bis zur Erschöpfung durch und verließ das Labor. Während der ganzen Versuchsreihe führte sie einen möglichst gleichmäßigen Lebenswandel ohne Alkohol- und Nikotingenuß.

Die Hauptversuchsreihe von 6 Wochen Dauer zerfällt in einen ersten Abschnitt von 5 Wochen mit 8 Pervitinversuchen und in einen Alkali-Kontrollversuch von einer Woche Dauer als zweiten Abschnitt. Daran schlossen sich noch 4 Leeversuchstage an mit Kochsalzlösung und ein Pervitinversuch, bei dem wir einmalig als Abschluß 2 ccm = 0,03 g Pervitin gaben. Bei dem Alkaliversuch gaben wir 3 Tage lang 3mal täglich ein Alkalipulver nach Dennig = Natr. bic. 5,0, Natr. citr. 3,5, Kal. citr. 1,5 in Oblaten, neben einer Injektion von 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Um wieder die Autosuggestion auszuschalten, gaben wir schon in der 5. Woche der Hauptversuchsreihe täglich 3mal die gleiche Menge Leerpulver, das aus einem indifferenten Täuschungssalz besteht = Milchzucker (geschmacklos) 8,0, NaCl 0,5, Ext. faecis 1,0, Ol. Carvi gtt. I.

Ergebnisse.

Die Abb. 2 zeigt die Ergebnisse unserer Hauptversuchsreihe. Aus ihr geht hervor, *daß eine künstliche Steigerung körperlicher Leistungsfähigkeit über die natürliche auch durch weiteres Training nicht zu überschreitende Grenze durch Pervitin möglich ist. Dabei zeigt jeder Pervitinversuch im Rahmen unserer Untersuchung diese eindeutige Leistungssteigerung.* Setzen wir die Laufzeiten immer am Tag vor den Pervitinversuchen mit 100% an, so ergeben sich an den Pervitintagen Leistungen von 152—242%. Tabelle I zeigt diese Berechnungen in anschaulicher Form.



Kreislauffunktionsprüfung (Pulszählung, Blutdruckmessung, Elektrokardiogramm) vor und nach jedem Versuch zeigten an den Pervitintagen kaum eine Veränderung gegenüber den Leerversuchtagen. Einen objektiven Anhalt für die Leistungssteigerung durch Pervitin besitzen wir nicht.

Von den subjektiven Empfindungen der Versuchsperson müssen wir hervorheben, daß sie merkte, daß sie Pervitin bekommen hat, aber erst gegen Ende der Leistung, wenn die eindeutige Leistungssteigerung schon feststand. Die Erschöpfung bei den Leerversuchen war charakterisiert durch immer Schwererwerden der Beine und durch

starke Atemnot. Diese beiden Hauptsymptome der eintretenden Erschöpfung fehlten bei den Pervitinversuchen fast ganz. Hier trat gegen Ende der Leistungsfähigkeit ein eigenartiges Frostgefühl der Kopfhaut auf; Brennen hinter dem Sternum, Leibweh und plötzliches Schwindelgefühl zwangen die Versuchsperson zum Aufhören. Sie äußerte sich dann nach dem Lauf: „Heute habe ich wahrscheinlich das Mittel bekommen, das ich schon 3 oder 4mal hatte," und verwies auf die eben angegebenen andersartigen Zeichen der eintretenten Erschöpfung. Die längeren Laufzeiten mit Pervitin kommen der Versuchsperson nicht zum Bewußtsein, denn sie äußerte z. B. bei einen Versuch nach der 30. Minute, also ungefähr der Zeit der Erschöpfung bei einem Leerversuch: „Ich laufe doch höchstens 5—7 Minuten". An den Pervitintagen war auch an den subjektiven Erscheinungen nach dem Lauf, die sich am Nachmittag teilweise noch verstärkten, für die Versuchsperson erkennbar, daß sie ein besonderes Pharmakon injiziert bekommen hatte. Diese Erscheinungen starker Unruhe, mangelnder Konzentrationsfähigkeit, starker Kopfschmerzen, wechselnder Sensationen heißen und kalten Kopfes waren jedoch nach kurzer Zeit durch Medikation von 0,6 g Pyramidon vollkommen zu beseitigen.

Eine objektive Einsicht in den Wirkungsmechanismus des Pervitins haben wir noch nicht. Die fehlenden Veränderungen in unserer regelmäßig durchgeführten Kreislauffunktionsprüfung vor und nach den Versuchen machen es unwahrscheinlich, daß die Leistungssteigerung durch Verbesserung der Kreislaufverhältnisse zustandekommt. Ebenso ist es unwahrscheinlich, daß Pervitin als Adrenalinderivat in den Säure-Basenhaushalt des Organismus eingreift.

Klinische Prüfungen des Pervitins unter anderen Fragestellungen und die subjektiven Angaben unserer Versuchsperson sprechen für einen zentralen Effekt. Wenn die Grenze der Leistungssteigerung durch Training erreicht ist, wenn also der menschliche Wille gegen die stetig zunehmende und schließlich das ganze Bewußtsein einnehmende Ermüdung nicht mehr ankann, tritt die Erschöpfung ein. Mit Pervitin scheinen die natürlichen Ermüdungserscheinungen das Bewußtsein nicht zu belasten. Der menschliche Wille braucht gegen sie nicht anzukämpfen. Besonders das Fehlen des „Schwererwerdens der Beine" unterschieden die Erschöpfung der Läufe an den Pervitintagen immer von den Leerversuchen. Mit Pervitin trat die Erschöpfung nach längerer Leistungsfähigkeit ohne lange subjektive Vorboten akut auf.

Zusammenfassung.

Klinische Prüfungen des Pervitins erweckten den Eindruck körperlicher Leistungssteigerung durch dieses Mittel. Unter diesem Gesichtspunkt wurde Pervitin an mehreren untrainierten Versuchspersonen bei Langstreckenläufen probiert. Zur Ausschaltung des suggestiven Faktors wurden Leerversuche mit physiologischer Kochsalzlösung eingeschoben. Die Ergebnisse waren nicht beweisend für die künstliche Leistungssteigerung des Mittels und wurden wahrscheinlich überlagert durch eine natürliche durch Training bedingte Erhöhung der Leistung.

Danach wurde eine systematische Versuchsreihe auf der Laufmaschine durchgeführt. Autosuggestion und natürliche Leistungssteigerung durch Training wurden in einem Vorversuch ausgeschaltet. 9 Pervitinversuche zeigen jedesmal eine künstliche Leistungssteigerung, die zwischen 52 und 142% liegt. Ein Alkali-Kontrollversuch zeigt die von Dennig gefundene Leistungssteigerung durch starke kurzfristige Alkalose. Einen objektiven Anhalt für die Einsicht in den Wirkungsmechanismus des Pervitins konnten wir nicht aufdecken. Es wirkt zentral-stimulierend. Eine restlose Ausnutzung der objektiven Leistungssteigerung des Organismus ist möglich ohne Ueberwindung subjektiver Hemmungen. Ueber die breitere Anwendung dieses neuen Pharmakons kann hier noch nicht entschieden werden. Unser Versuch ist ein Beweis für die künstliche Steigerung körperlicher Leistungsfähigkeit durch Pervitin.

Herrn Assistenzarzt Dr. H. Heyrodt danke ich herzlich für die Einführung in den Problemkreis dieser Arbeit und die jederzeit freundliche Bereitschaft, ihre Durchführung zu fördern.

Schrifttum.

1. Hauschild: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 191, S. 465, 1938.
2. Ranke: Der Deutsche Militärarzt, 4. Jg. März 1939, S. 147.
3. Dennig: D. B. Dill, Talbot, I. H.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 144, 1929.
4. Dennig, H., Peters K., Schneikert O.: Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 156, 1932.
5. Dennig, H., Gottschalk H. I., Teutscher, L.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 174, 1934.
6. Groscurth u. Bansi: Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 169, S. 313, 1939.
7. Atzler: Körper und Arbeit, Leipzig 1927.

Lebenslauf.

Am 26. August 1915 wurde ich in Frankfurt a. Main geboren. Nach 3 Jahren Vorschule, dreijährigem Besuch eines Gymnasiums, sechsjährigem Besuch der Helmholtz-Oberrealschule zu Frankfurt am Main, erhielt ich an dieser Schule im März 1934 das Zeugnis der Reife.

Ich studierte 5 Semester Medizin an der Universität zu Frankfurt am Main. Im April 1937 trat ich als Fahnenjunker (im San.-Korps) in die Wehrmacht ein. Ich studierte dann noch an den Universitäten in München und Berlin. Am 15. September 1939 erhielt ich meine Approbation.